

ARMV 2022 : Nouveautés Diabète

Pr Bogdan Catargi CHU de Bordeaux

DT2 les news

- Diagnostic
 - Qui est à (très) haut risque CV ?
 - Comment dépister ?
- Traitement
- Les nouveaux outils d'évaluation du RCV
 - Analogues du GLP1
 - iSGLT2

M P...

- Obèse DT 2 71 ans avant intervention...
- Ex expert en assurances

Je vous remercie de m'avoir permis de voir votre patient Monsieur [REDACTED]
qui vient pour surveillance d'une coronaropathie.

Dans ses antécédents on trouve une appendicectomie, une fracture de L4
Comme facteurs de risque on retient une hypercholestérolémie

Le 11 janvier 2021 sa tension artérielle couchée est à 130 / 70 mmHg sa fréquence
cardiaque à 61 bpm.

Sur le plan fonctionnel on relève une absence de trouble cardio-vasculaire

L'auscultation cardiaque montre des bruits de coeur normaux.
l'ECG montre un rythme sinusal et un tracé normal..

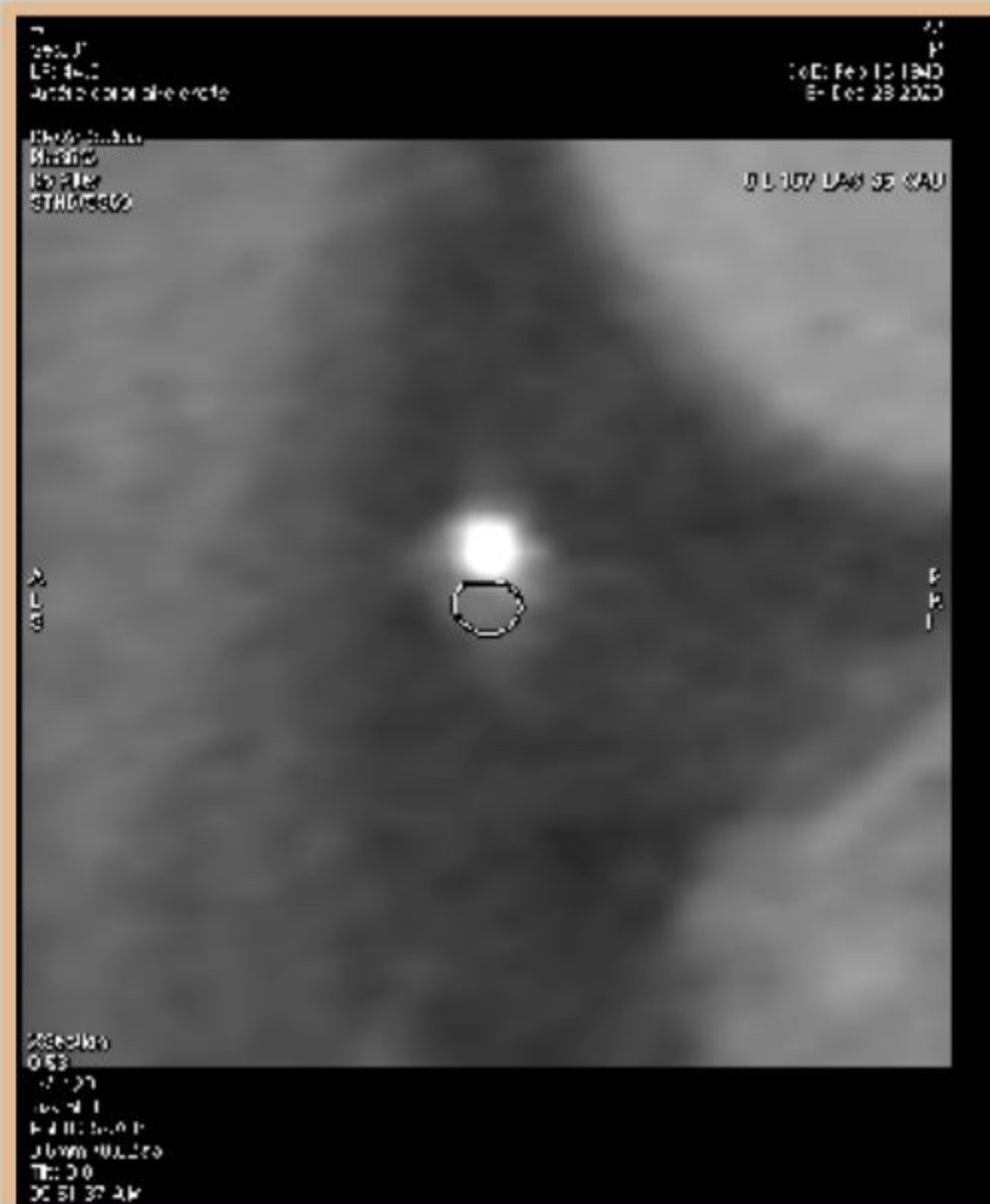
Le 6 janvier, la glycémie était à 1,27 g par litre, l'hémoglobine glyquée à 7,17 %, demande au patient de vous revoir afin de savoir s'il est nécessaire de prendre charge ce diabète.

Le cholestérol LDL est à 1,26 g par litre, sous traitement par Tahor 10 mg, conseille de majorer Tahor de façon à ramener le LDL cholestérol à 0,7 g par litre raison de la maladie coronarienne.

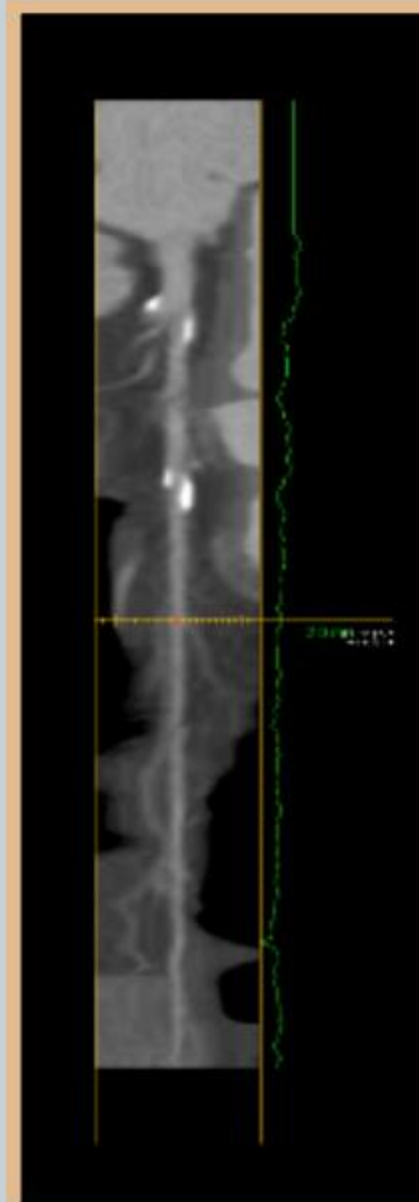
Le HDL cholestérol est à 0,46 g par litre.

La créatinine est à 88 Micropole par litre, le ionogramme sanguin est normal, le taux d'hémoglobine est de 14,7 g par litre.

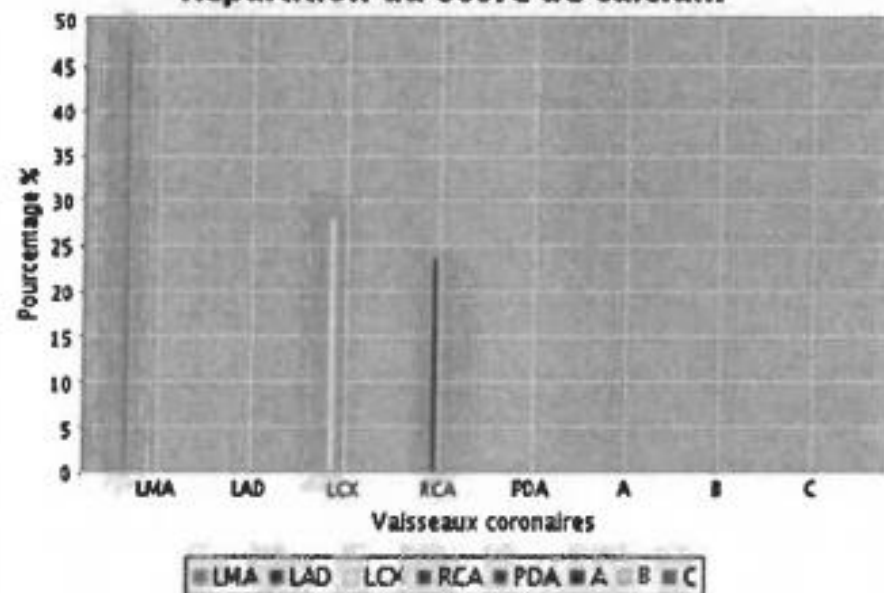
L'échographie d'effort a permis d'atteindre sans ischémie 150 W le 21 décembre.



On observe à gauche
une sténose de
l'artère coronaire
droite. Et à droite
plusieurs plaques
d'athérome dont une
circonférentiel au
niveau de l'artère
interventriculaire
antérieure.
(hyperdensités)



Répartition du score de calcium



CORONAIRE	AJ-130	Mass	Volume-130
(LMA) Tronc de l'artère gauche	230	38	87
(LAD) Interventriculaire antérieure	0	0	0
(LCX) Circonflexe gauche	134	19	44
(RCA) Artère coronaire droite	114	17	40
(PDA) Artère interventriculaire postérieure	0	0	0
A	0	0	0
B	0	0	0
C	0	0	0
Total	478	74	171
Total (sans vaisseaux additionnels)	478	74	171

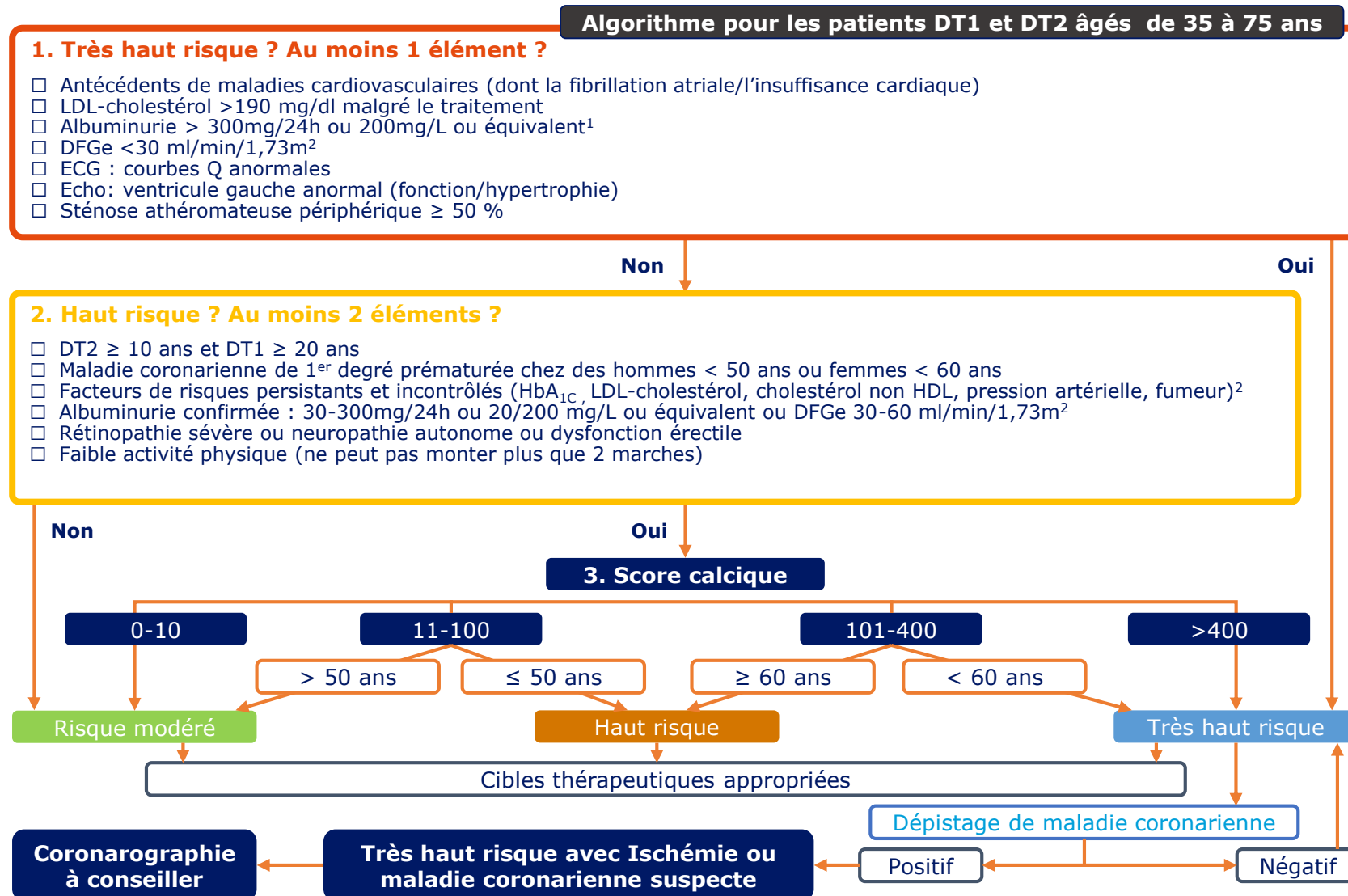
Facteur d'étalonnage : 0.743

CONCLUSION

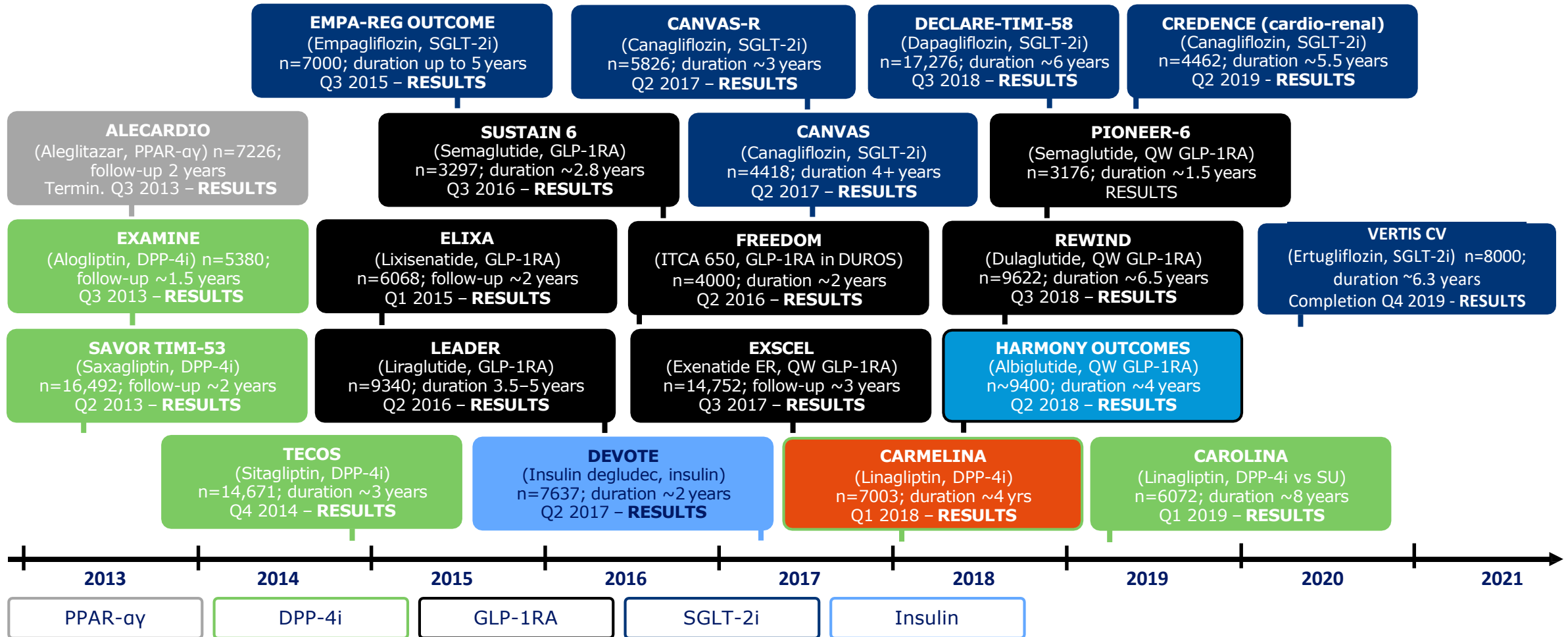
Score calcique élevé à **478**.

Sténoses calciques intermédiaires de l'IVA moyenne et CD1 (CAD-RADS 2).

Stratification du risque et dépistage de la maladie coronaire chez le diabétique asymptomatique (consensus SFD/SFC 2020)



Contemporary CVOTs in diabetes

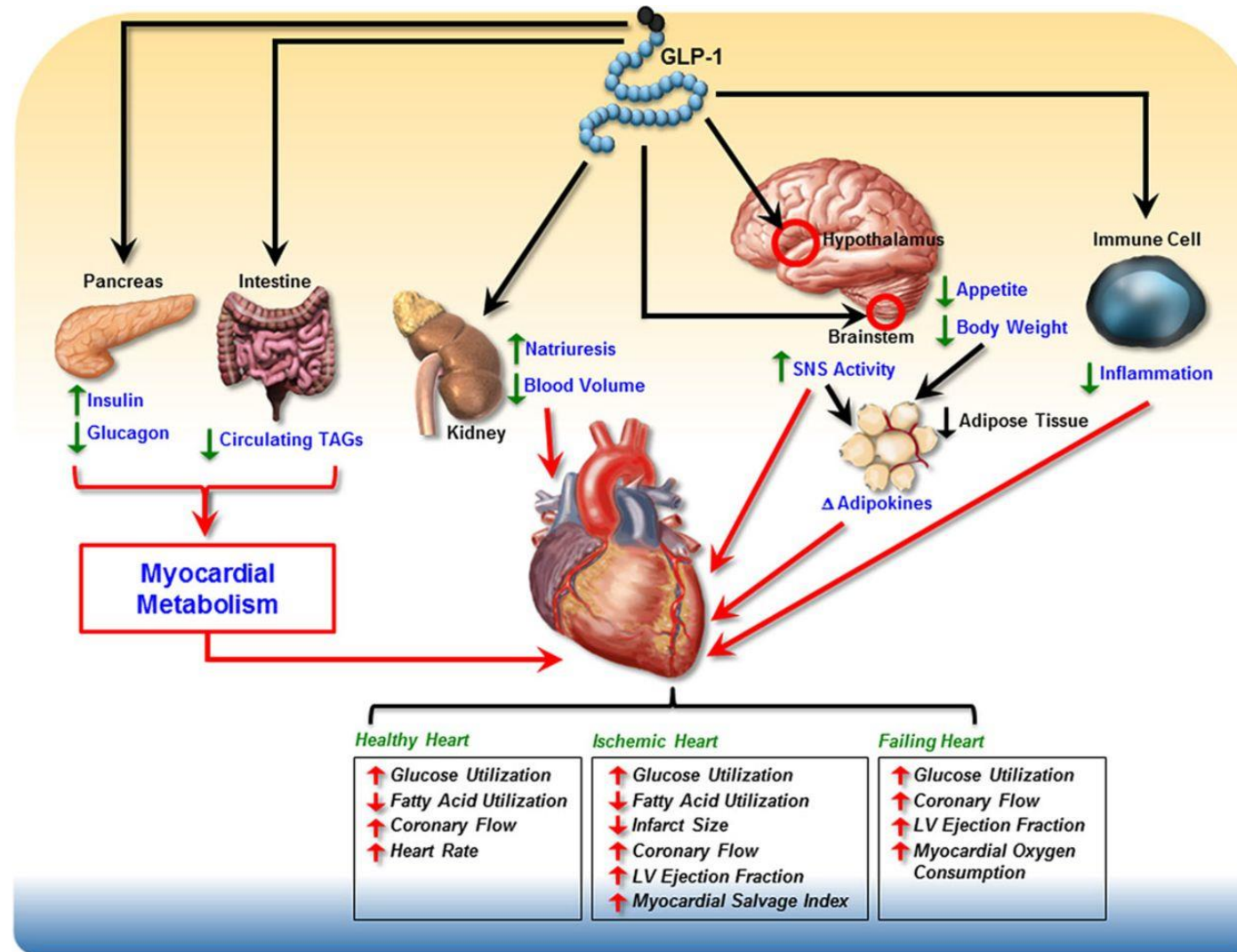


*Estimated enrolment. ClinicalTrials.gov. Accessed September 2017

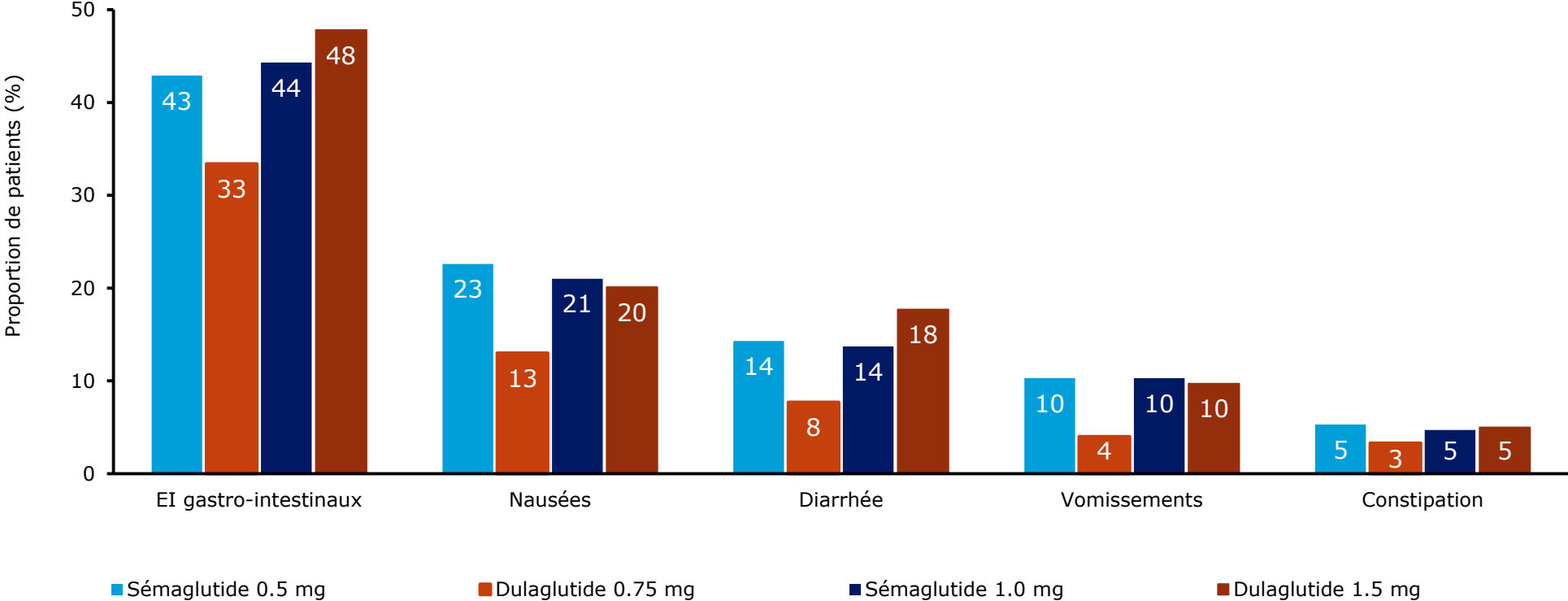
CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; ER, extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ITCA 650, continuous subcutaneous delivery of exenatide; PPAR receptors-α, peroxisome proliferator-activated receptors-α and γ; QW, once weekly; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea

Les preuves du sémaglutide

Effets pléiotropes des agonistes du GLP1



Affections gastro-intestinales signalées par $\geq 5\%$ des patients (estomac PLEIN ++)



D'après le tableau 4.
Les événements indésirables incluent les événements qui sont apparus, ou dont la sévérité a augmenté, entre la première exposition et la visite de suivi planifiée 5 semaines (fenêtre de visite de + 7 jours) après la visite de fin du traitement à la semaine 40 (données sous traitement). EI, événements indésirables.

Critères inclusion CVOTs : GLP1-RAs

Date

1

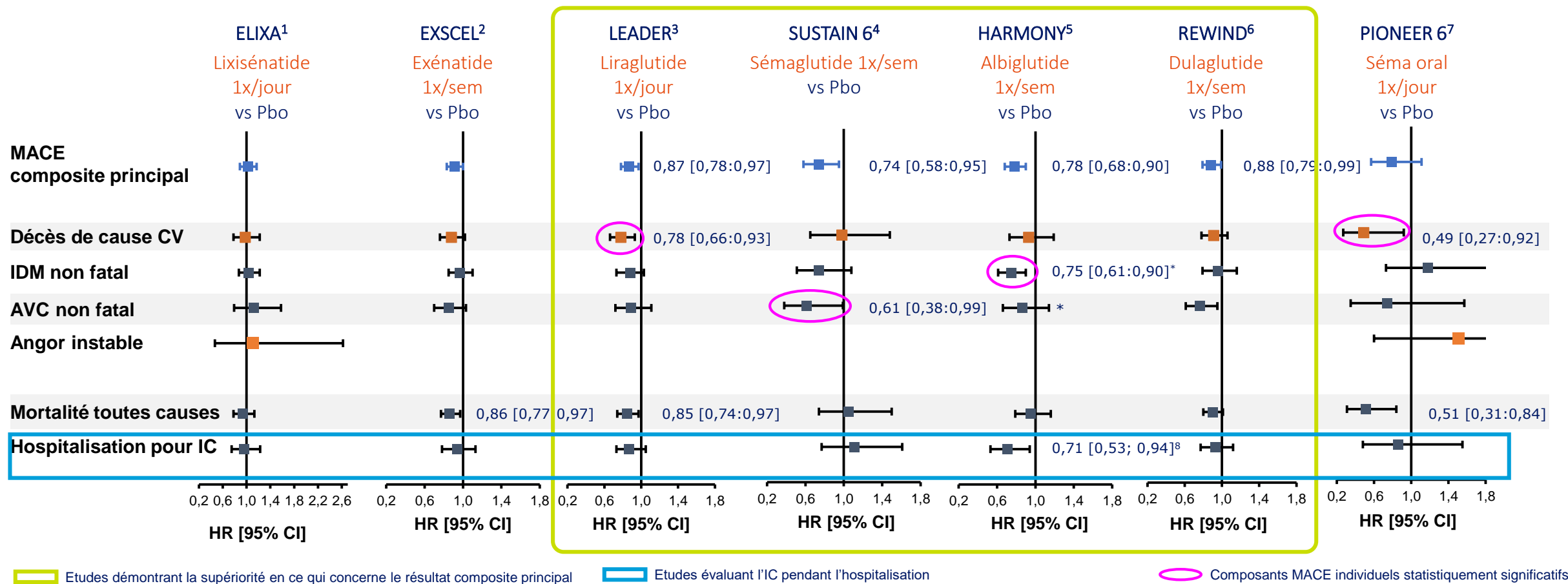
SK sémaglutide V1 - Juin 2020

LEADER ¹ (liraglutide) SUSTAIN 6 ² (sémaglutide) PIONEER 6 ³ (sema oral)	REWIND ⁴ (dulaglutide)	EXSCEL ⁵ (exénatide)
<p>Age ≥ 50 ans et ≥1 des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥1 antécédent de MCV <ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiovasculaire • Maladie cérébrovasculaire • maladie vasculaire périphérique ✓ IC chronique (classe NYHA II ou III) ✓ Maladie rénale chronique de stade 3 ou supérieur <p>Age >60 ans et microalbuminurie ou protéinurie, HVG ou atteinte ventriculaire gauche (systolique ou diastolique), ABI <0,9</p>	<p>Age ≥ 50 ans et ≥1 antécédent MCV</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDM ✓ AVC ischémique ✓ Revascularisation ✓ Hospitalisation pour angor instable ✓ Ischémie myocardique ✓ Angioplastie coronaire (PCI) <p>Age>55 ans et maladie vasculaire subclinique :</p> <p>Atcd ischémie myocardique lors d'une épreuve d'effort ou avec imagerie cardiaque, ± antécédent d'angor d'effort</p> <p>Sténose> 50% artères coronaires, carotide ou artères MI, ± antécédent de claudication</p> <p>Index cheville-brachiale <0,9</p> <p>DFGe <60 mL/min/1,73 m2</p> <p>Atcd HTA avec hypertrophie VG documentée</p> <p>Antécédent microalbuminurie persistante ou macroalbuminurie.</p> <p>Age > 60 ans et 2 FR : tabagisme, dyslipidémies, traitement HTA ou lipides.</p>	<p>MCV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de maladie coronaire : IM, revascularisation coronaire, sténose >50% dans une artère majeure, AVC ischémique, Sténose carotidienne > 50% avec ou sans symptômes neuro. - Atteinte périphérique : amputation due à une atteinte circulatoire, claudication intermittente, ABI < 0,9 ou antecédent d'intervention de revascularisation périphérique. revascularization procedure
<p>81% avec MCV / 19% (LEADER) 83% avec MCV / 17 % (SUSTAIN 6) 85% avec MCV / 15% (PIONEER 6)</p>	<p>31% avec MCV / 69%</p>	<p>73 % avec MCV / 27%</p>

Résultats des études CV avec les analogues du GLP-1

Critère d'évaluation composite principal : MACE

SK sémaglutide V1 - Juin 2020



Il convient de ne pas effectuer de comparaisons inter-études. L'albiglutide a été retiré du marché mondial en juillet 2018 ; le sémaglutide oral est expérimental et son utilisation n'est pas autorisée

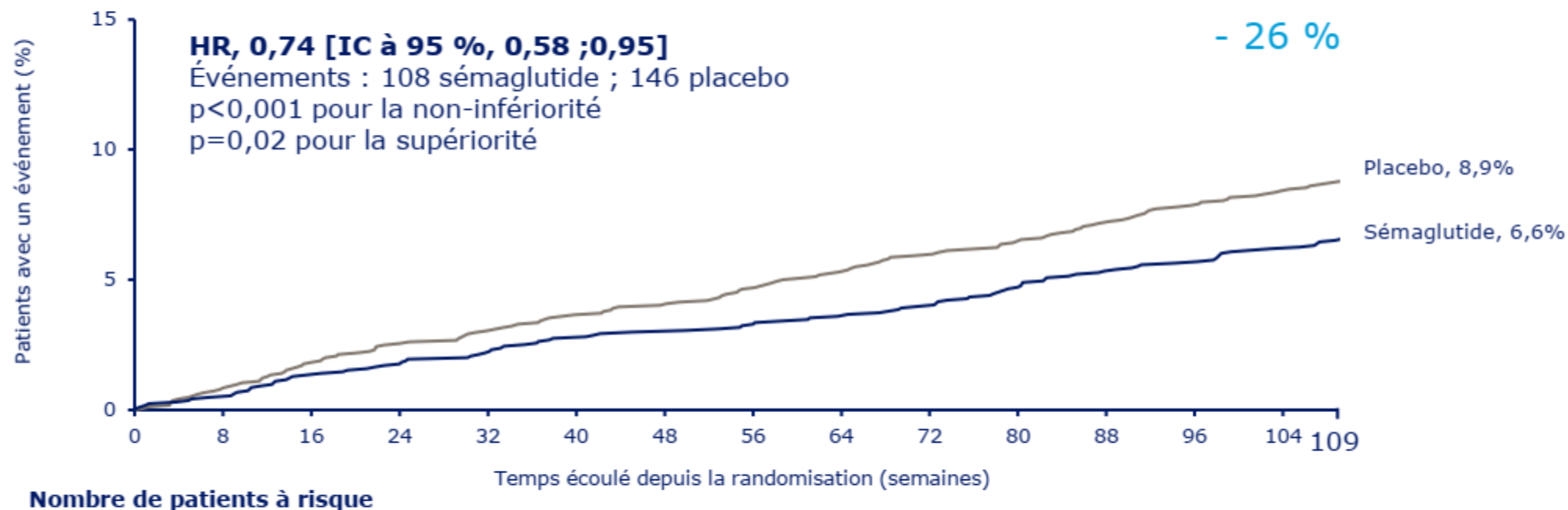
*Fatales et non fatales ; les HR (IC) sont mentionnés lorsque la valeur p est significative

AVC, accident vasculaire cérébral ; CI, intervalle de confiance ; CV, cardiovasculaire ; IC, insuffisance cardiaque ; Hosp., hospitalisation ; HR, hazard ratio ; MACE, événements cardiovasculaires indésirables majeurs ; IDM, infarctus du myocarde ; 1x/sem, une fois par semaine ; Pbo, placebo

1. Pfeffer et al. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57; 2. Holman et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39; 3. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22; 4. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44; 5. Hernandez et al. *Lancet* 2018;392:1519-29; 6. Gerstein et al. *Lancet* 2019 Jun 10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3); 7. Husain M et al. *N Engl J Med* 2019; DOI:10.1056/NEJMoa1901118; 8. Kristensen SL et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)

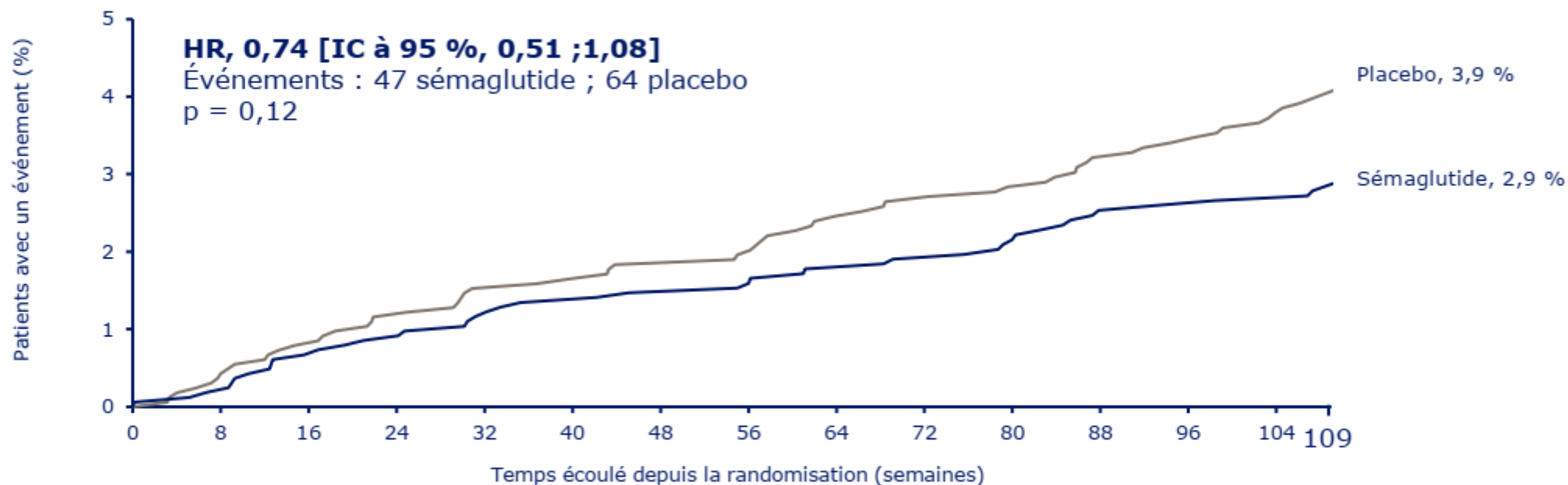
Critère d'évaluation principal

SK sémaglutide V1 - Juin 2020



Courbe de Kaplan-Meier du premier événement confirmé par le comité de validation entre décès de cause CV, IDM non fatal et AVC non fatal en utilisant les données « dans l'étude » des patients de l'ensemble d'analyse intégral.

IDM non fatal



Nombre de patients à risque

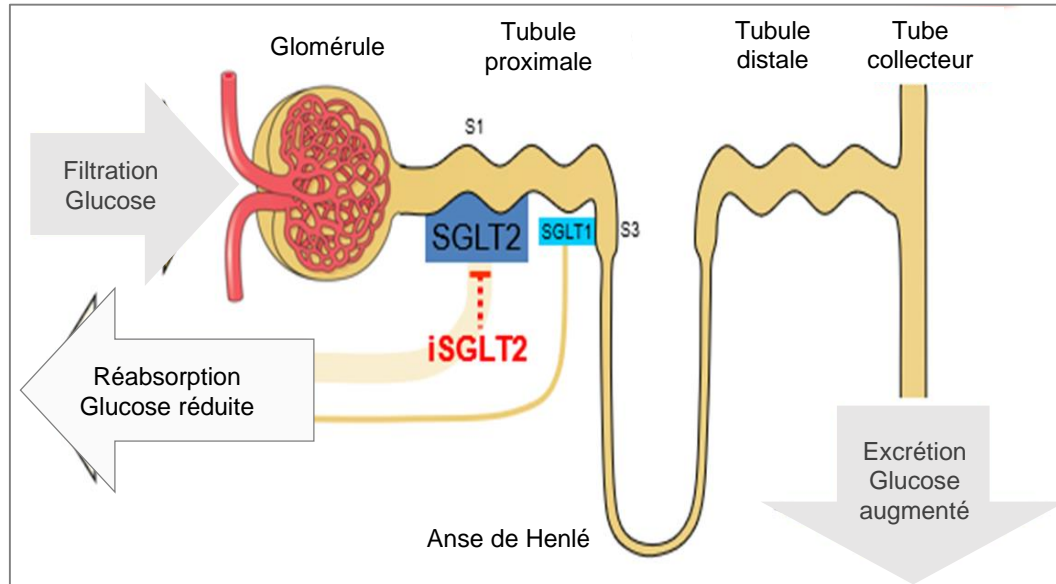
Sémaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543	1535
Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516	1502

Courbe de Kaplan-Meier du délai entre la randomisation et le premier IDM non fatal confirmé par le comité d'adjudication des événements en utilisant les données « dans l'étude » des patients de l'ensemble d'analyse intégral. HR est issu d'un modèle à risques proportionnels stratifiés. IC, intervalle de confiance ; HR, hazard ratio ; IDM, infarctus du myocarde

Les preuves de la dapagliflozine

MoA des iSGLT2 & Effets Métaboliques

ISGLT2 : Effet Insulino-indépendant



Inhibition du SGLT2 : Améliore la glycémie en réduisant la réabsorption rénale du glucose

Effets métaboliques iSGLT2⁵

- Diminution HbA_{1c} de l'ordre de - 0,6 % à -0,8 %
- Perte pondérale de 3 à 5 Kg
- Baisse de la PAS de l'ordre de - 3 à - 4 mm Hg
- Particularité de ces effets
 - Durabilité de l'effet
 - **Absence de non répondeurs** sous réserve d'une fonction rénale conservée
 - Risque d'hypoglycémie uniquement en association aux SU ou à l'insuline



DECLARE
TIMI-58 TIMI STUDY GROUP/HADASSAH MEDICAL ORG



DAPA-HF

EMPEROR-Reduced



DAPA-CKD



**EMPA-REG
OUTCOME®**

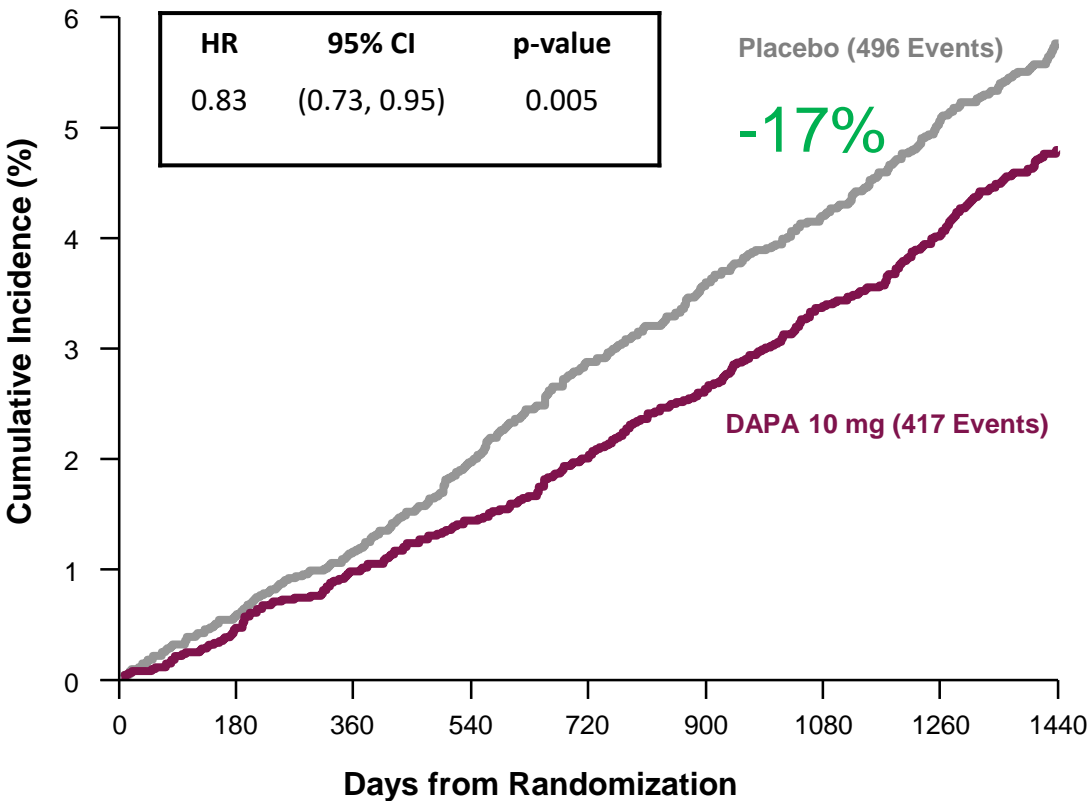
EMPEROR-Preserved



DELIVER

In DECLARE, dapagliflozin significantly reduced hHF/CV death in T2D patients with broad CV risk and in the subgroup of patients with HFrEF

Primary endpoint-
hHF/CV death^{1,a}



Hospitalisation IC /décès CV et composants individuels

	Dapagliflozine (n=8582)		Placebo (n=8578)			
Sous groupe	Patients avec événements		Hazard ratio (IC 95 %)			p
Composite de hospitalization pour IC/décès CV	417	496	0.83 (0,73-0,95)			0,005
Hospitalisation pour IC	212	286	0.73 (0,61-0,88)		-27%	< 0,001
Décès CV	245	249	0.98 (0,82-1,17)			0,080

0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2

En faveur de Dapa 10mg En faveur du placebo

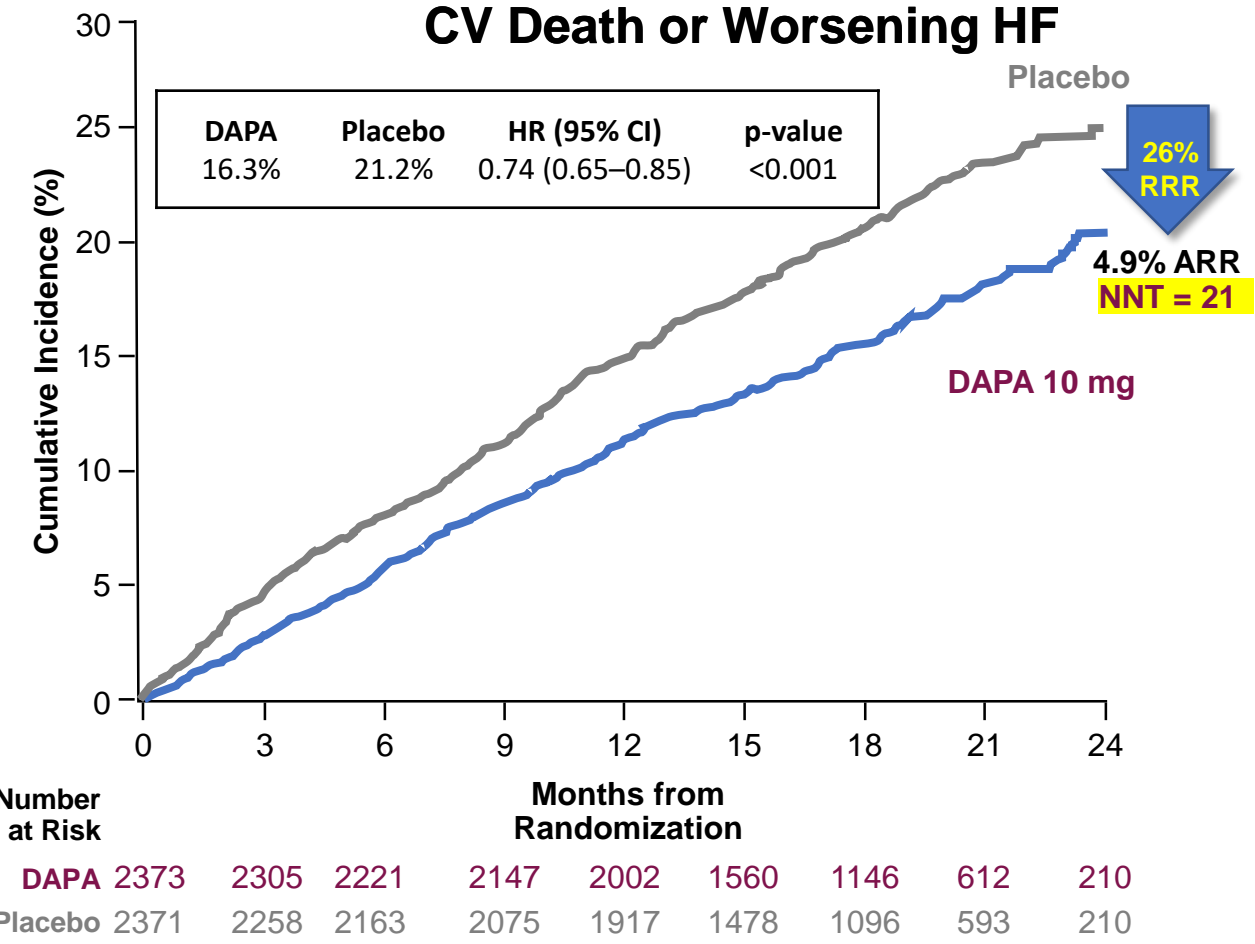
^a2-sided p-value is displayed; HR, CI, and p-value are from cox proportional hazard model.

1. Wiviott SD et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357

Dapagliflozin Also Significantly Reduced the Risk of CV Death or Worsening HF^a in Patients with HFrEF with and without T2D



Primary Endpoint CV Death or Worsening HF



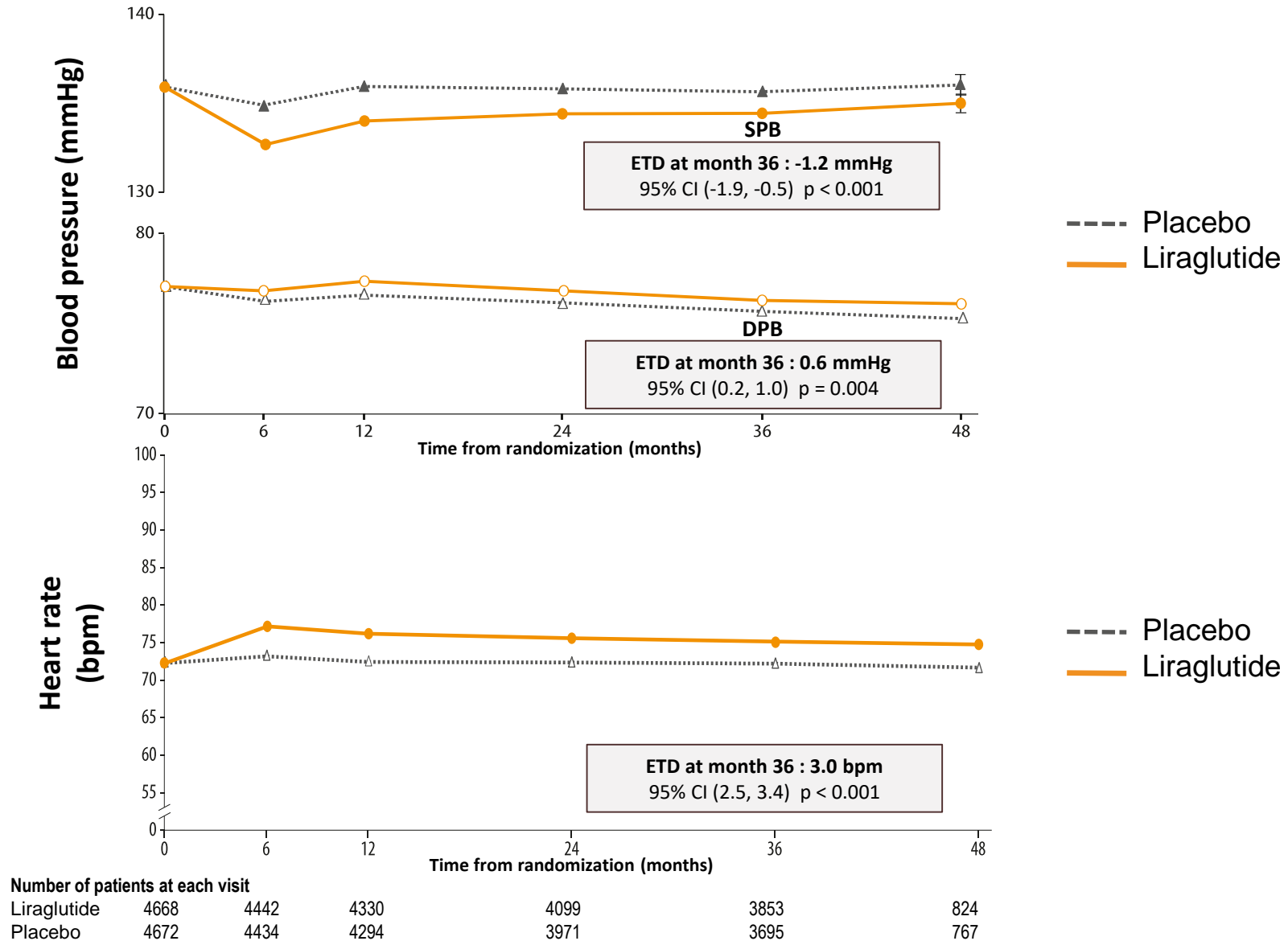
Primary Endpoint By Subgroup

Subgroup	DAPA 10 mg n/N	PBO n/N		HR (95% CI)
Overall effect	386/2373	502/2371		0.74 (0.65-0.85)
Type 2 diabetes at baseline				
Yes	215/1075	271/1064		0.75 (0.63-0.90)
No	171/1298	231/1307		0.73 (0.60-0.88)
Baseline eGFR, mL/min/1.73 m²				
<60	191/962	254/964		0.72 (0.59-0.86)
≥60	195/1410	248/1406		0.76 (0.63-0.92)

Suivi moyen :
18,2 mois

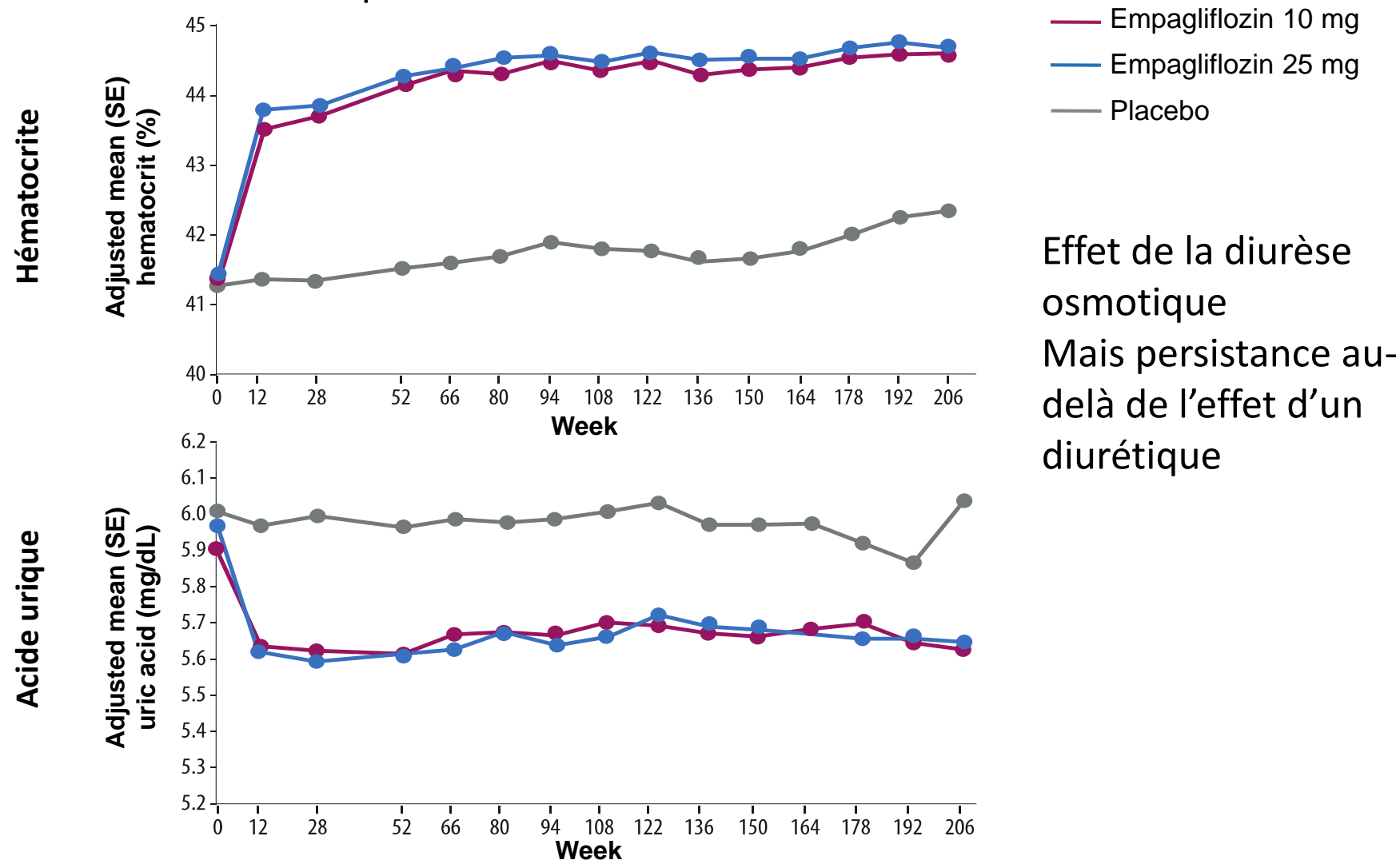
^aWorsening HF includes hHF or urgent HF visit.
ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.
McMurray JJV et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.

Pression artérielle / FC



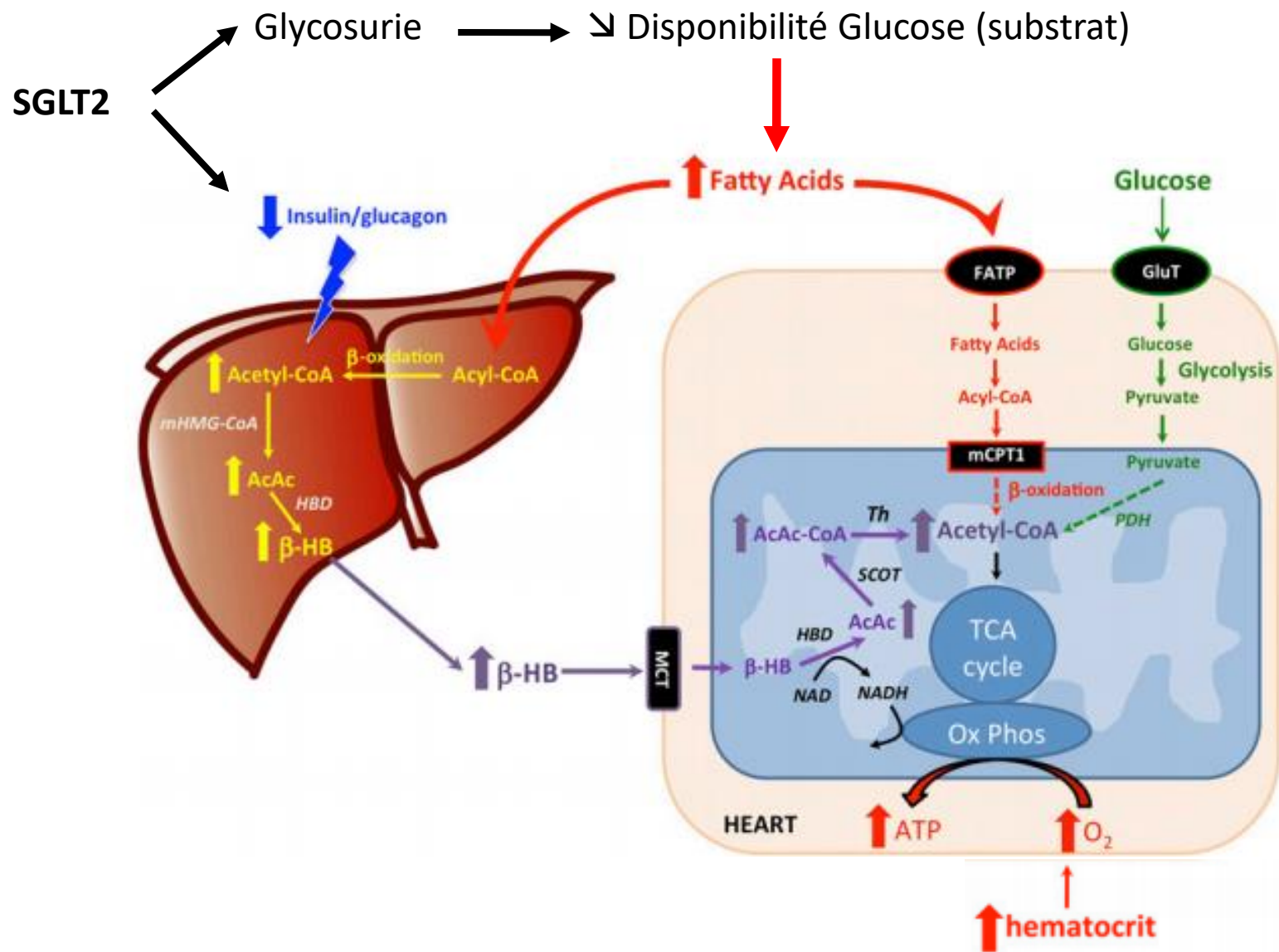
Effets sur acide urique et hématocrite

Volume et acide urique



Rôle de l'hématocrite

- Mécanismes de l'hémoconcentration
 - Effet diurétique ?
 - Peu probable car constant au cours de l'étude ≠ transitoire sous diurétiques
 - Augmentation de la masse globulaire totale
 - + 6 % mesure en Cr51 sous dapagliflozine
 - Augmentation EPO circulante et réticulocytes
 - Suggérant une augmentation de l'érythropoïèse
- Bénéfice de l'hémoconcentration (sans ↗ de FC)
 - Augmentation délivrance en O₂ aux tissus
 - Mime effet forte dose de diurétiques chez l'cardiaque ou rénale



Intérêt des corps cétoniques

- Substrat énergétique très performant pour la production d'ATP (rendement énergétique > glucose)
- Myocarde souris insuffisante cardiaque
 - ↘ capacité d'oxydation des acides gras
 - ↗ Production et oxydation des corps cétoniques pour produire de l'ATP
- En synergie, l'hémoconcentration augmente la libération d'O₂ au niveau des tissus
⇒ Amélioration du fonctionnement du myocarde

La Dapagliflozine, trois indications essentielles

- Le traitement du **Diabète de type 2 obèse** de l'adulte
En association à la metformine (et/ou aux sulfamides)
- Patients adultes avec **Insuffisance Cardiaque** chronique symptomatique et FEVG $\leq 40\%$ En association à IEC/Sartan (ou sacubitril-valsartan) – BB – ARM
- Traitement de la **Maladie Rénale Chronique** de l'adulte
En association à un bloqueur du SRAA
DFGe 25 – 75 ml/min et ACR 200 – 5000 mg/g

ISGLT2 tolérance /PRESCRIPTION

- Déplétion volémique et hypotension ?
 - Arrêter l'iSGLT2 3 à 4 jours avant une intervention +++
 - Informer les urgentistes de la présentation particulière
 - Evoquer le diagnostic en cas de nausées, vomissements, douleurs abdominales, et rechercher la cétose même en l'absence d'hyperglycémie
- **Amputations ?**
 - Rare
 - Prudence si la pression artérielle est basse à l'initiation, ajustement transitoire de la posologie du diurétique
 - Patients âgés ? Sous diurétiques puissants (anse) ?

ACIDOCETOSE :

- Présentation clinique **atypique** car il s'agit d'une « **acidocétose euglycémique** » :
 - caractérisée par **l'absence d'hyperglycémie majeure** : du fait de **l'augmentation de la clairance rénale du glucose** liée au mode d'action spécifique des gliflozines – possible **retard diagnostique**
 - La physiopathologie des acidocétoses sous iSGLT2, **complexe car multifactorielle**, est de mieux en mieux comprise (élévation des taux de glucagon, hypovolémie, réduction de l'excrétion urinaire des corps cétoniques...)
 - L'incidence reste **cependant très faible chez les patients DT2**, ne survenant que dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants

Autres conseils d'utilisation

- **Prudence si plaie ischémique, ulcère membres inférieurs ou AOMI sévère**
- Prudence si hypotension ou déplétion hydro-sodée sous diurétique
- Réduire dose d'insuline de 20% et celle du sulfamide de moitié
- Augmentation du risque d'« infection génitale » (sauf au Japon !)
- Dégradation initiale de la fonction rénale à respecter
- Ne pas interrompre le traitement si DFGe descend en dessous de 25 ml/min sous traitement



GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

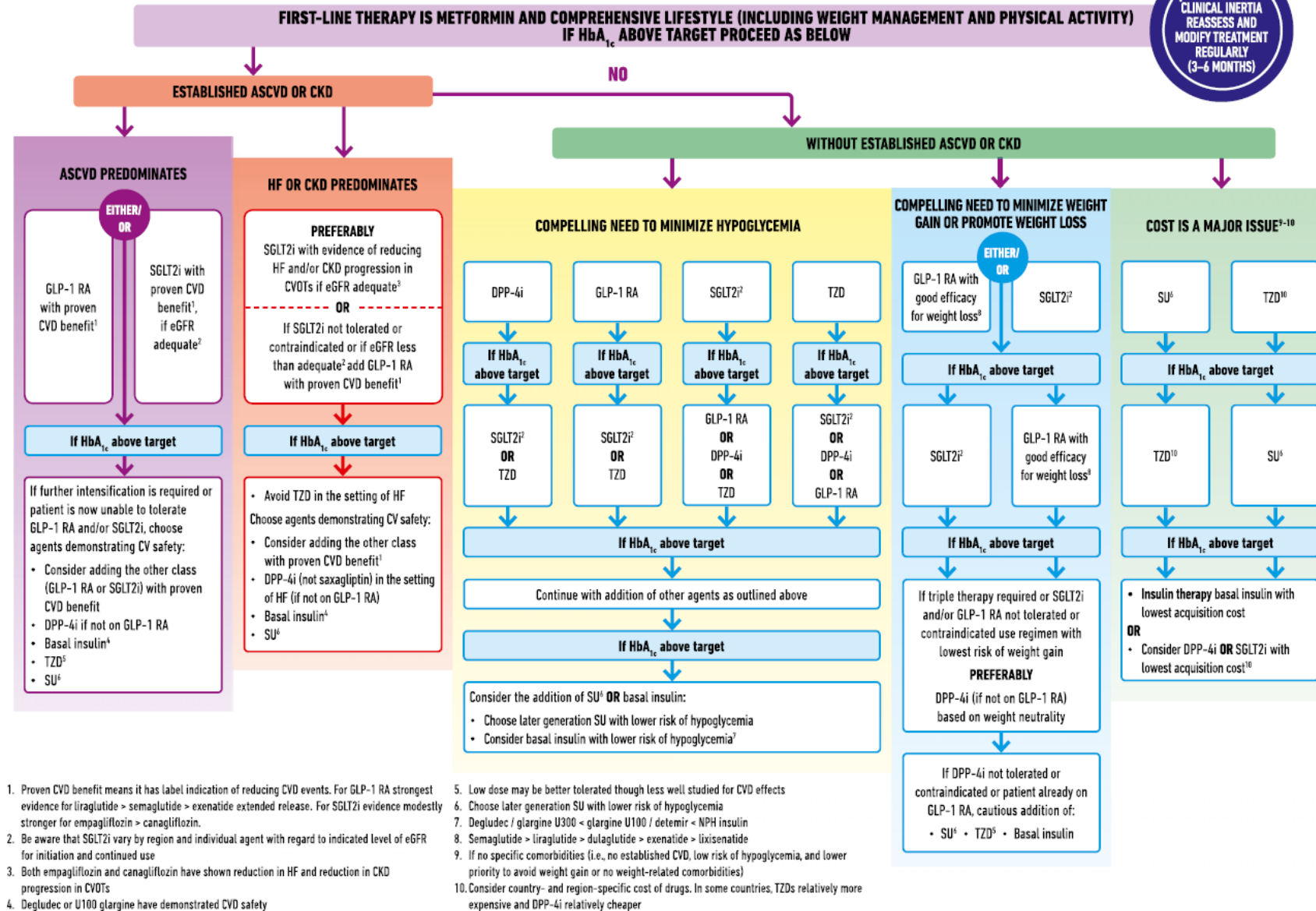


Figure 2—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea.

Les outils d'évaluation, retour au patient

DIAL model

Calculator version: 1.0

Personal Risk Profile

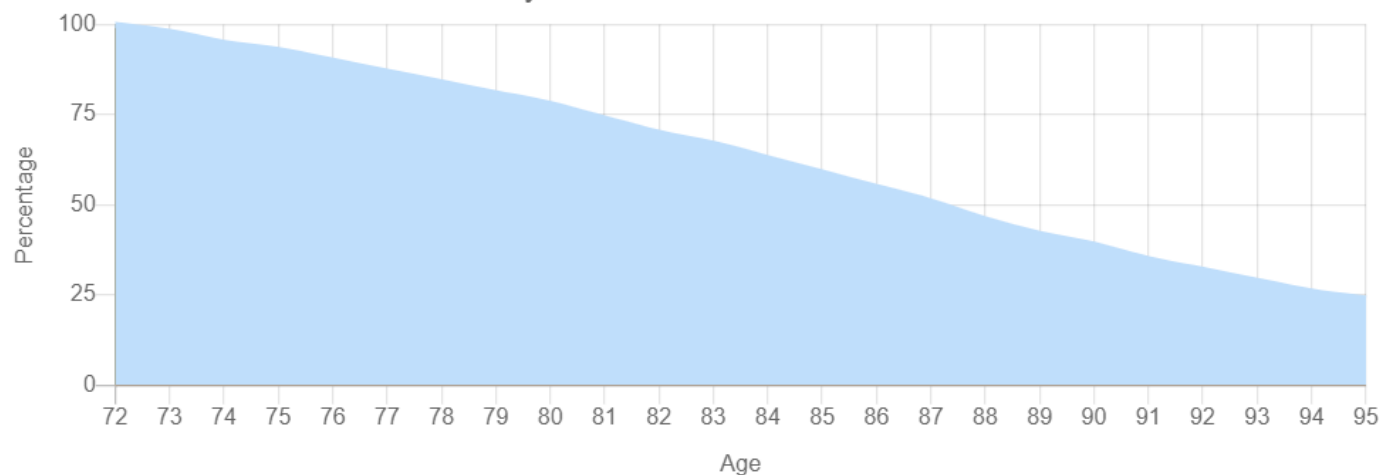
Gender	M*		History of vascular disease	-		BMI	27	kg/m2
Age	72	years	Duration of diabetes	0	years			
Geographic region	W-E*		Insulin therapy	-		Total cholesterol	200	mg/dL
Current smoking	-		Systolic blood pressure	130	mmHg	HDL-cholesterol	44	mg/dL
						LDL-cholesterol	126	mg/dL
Statin	Ato*					HbA1c	7.17	%
Dose	10*					eGFR	88	mL/min
Ezetimibe	-					Albuminuria	-*	
PCSK9-inhibitor	-							
Antithrombotic treatment	-*							

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Probability of survival free of heart attack or stroke



72

Age start treatment ⓘ

87

CVD-free life-expectancy ⓘ

0

CVD-free years gained ⓘ

Future treatment ⓘ

Statin

Atorvastatin



Dose

10 mg



Ezetimibe



PCSK9-inhibitor



Systolic blood pressure

No treatment target

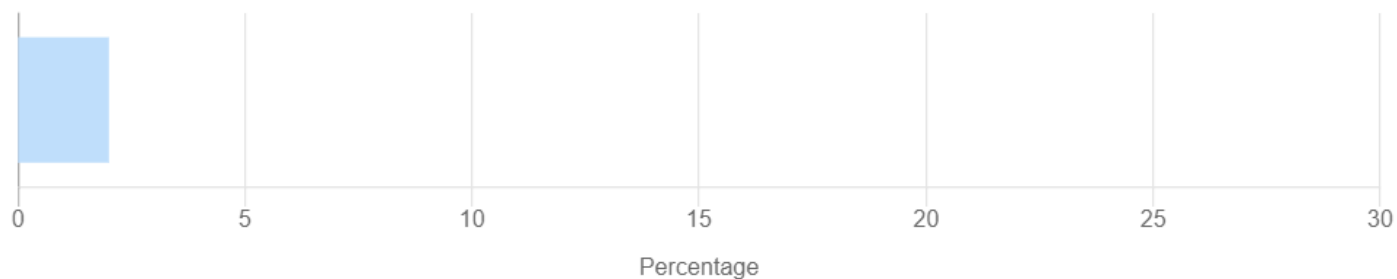


CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Current 10-year risk of myocardial infarction, stroke
or cardiovascular death



2%

Current risk ⓘ

0%

Reduction with treatment ⓘ

Future treatment ⓘ

Statin

Atorvastatin



Dose

10 mg



Ezetimibe



PCSK9-inhibitor

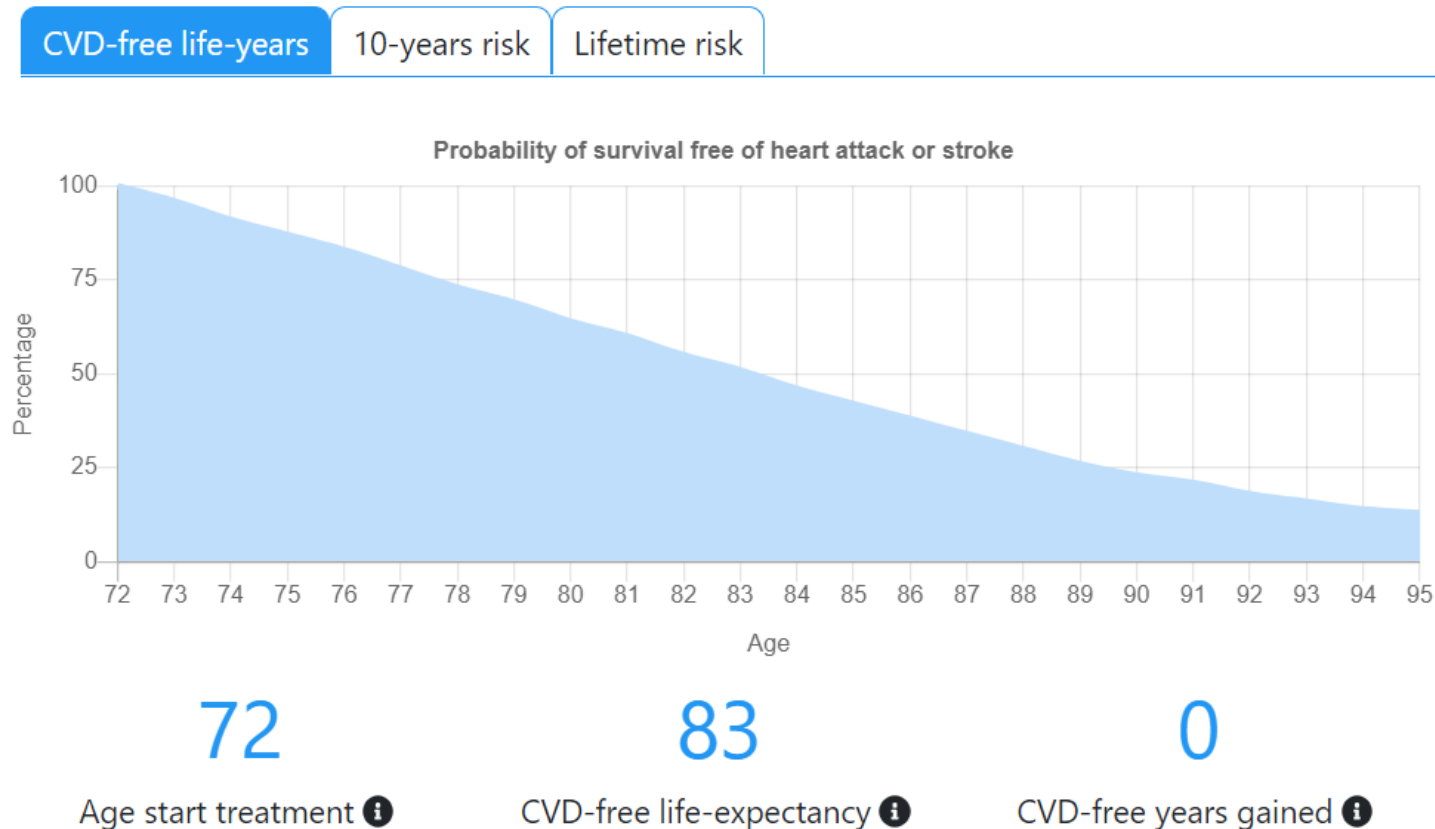


Systolic blood pressure

No treatment target



Son espérance de vie sans évènement cardiovasculaire majeur passe de 87 ans à 83 ans



Future treatment ⓘ

Statin

Atorvastatin ▼

Dose

10 mg ▼

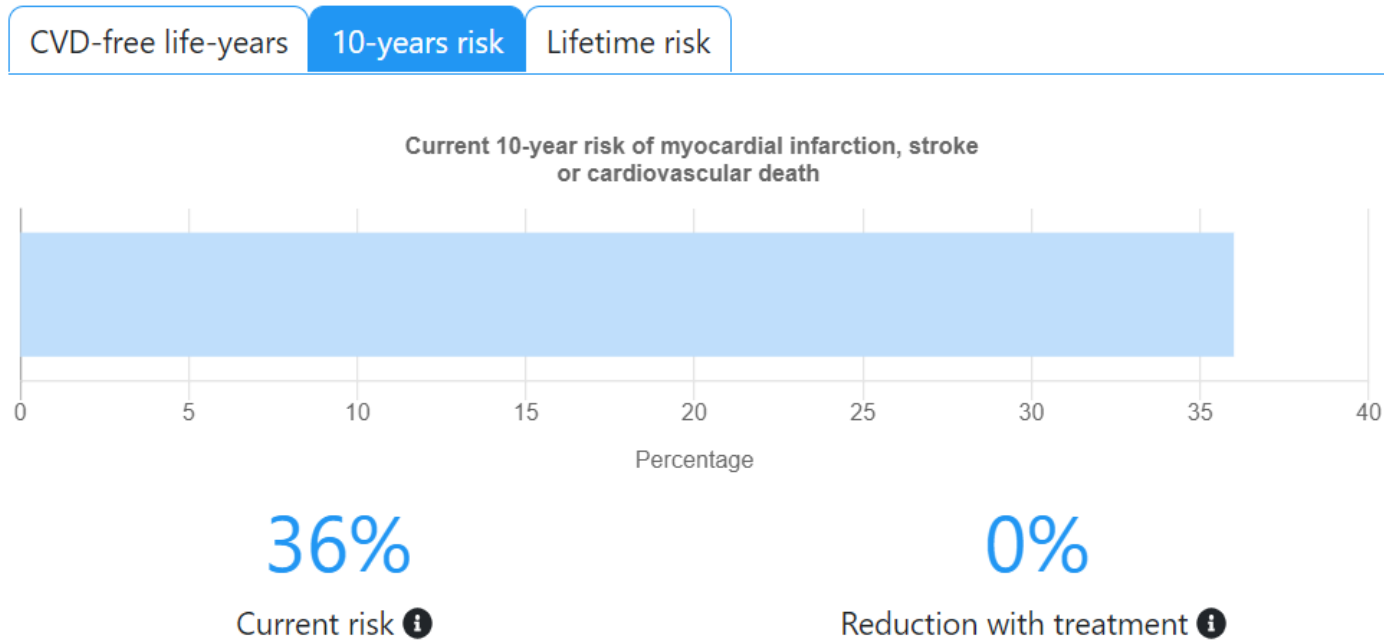
Ezetimibe ☐

PCSK9-inhibitor ☐

Systolic blood pressure

No treatment target ▼

Son risque cardiovasculaire à 10 ans passe de 2% à 36%



Future treatment ⓘ

Statin

Atorvastatin ▼

Dose

10 mg ▼

Ezetimibe ☒

PCSK9-inhibitor ☒

Systolic blood pressure

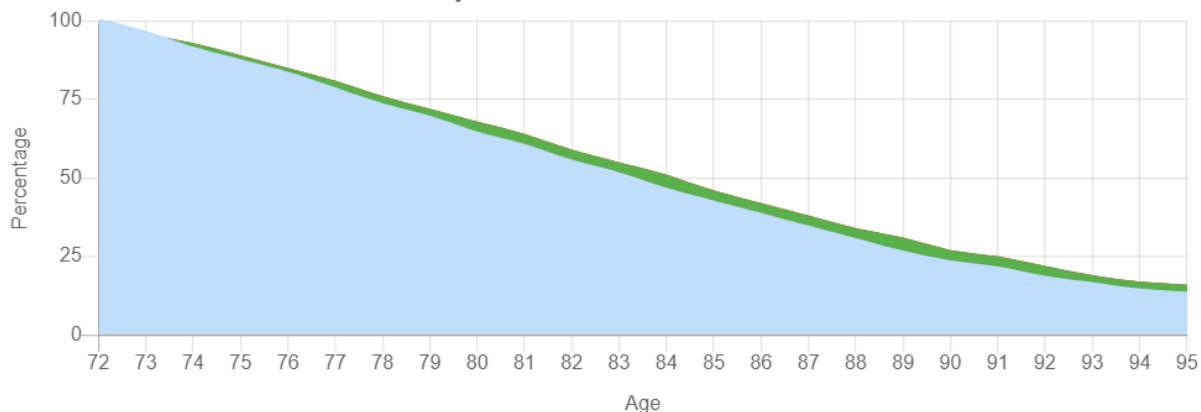
No treatment target ▼

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Probability of survival free of heart attack or stroke



72

Age start treatment ⓘ

84

CVD-free life-expectancy ⓘ

1

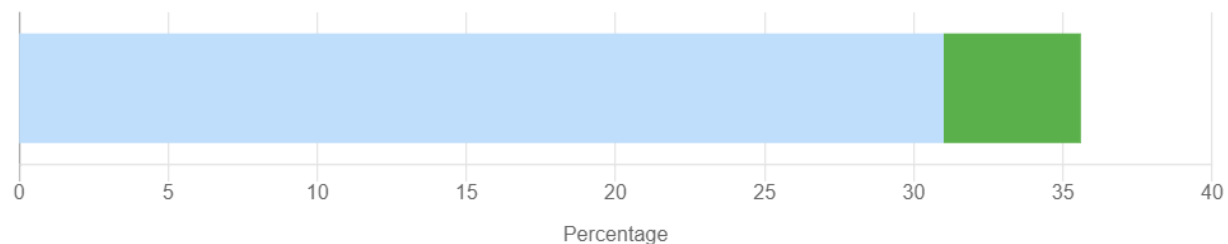
CVD-free years gained ⓘ

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Current 10-year risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death



36%

Current risk ⓘ

4.6%

Reduction with treatment ⓘ

22

10-years NNT ⓘ

Traitement

- Statine 40 mg

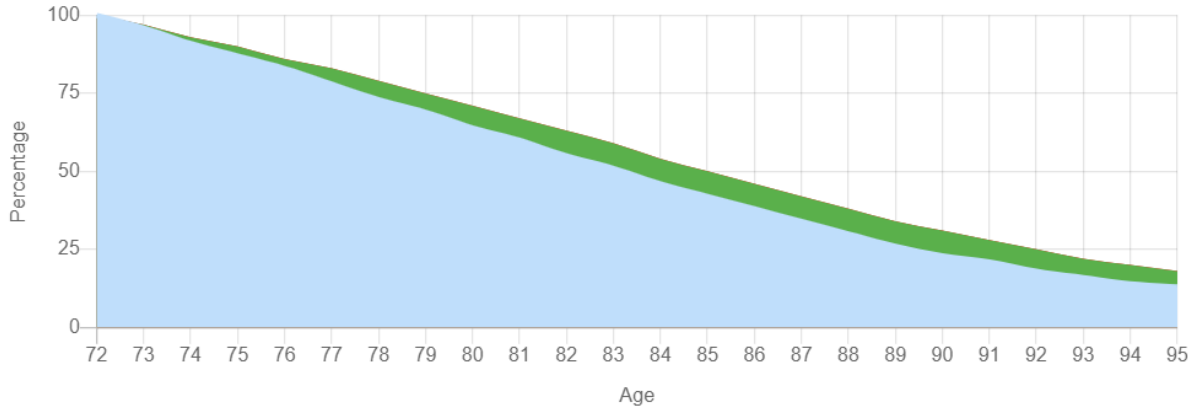
- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
- Cible d'HbA1c : <7%

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Probability of survival free of heart attack or stroke



72

Age start treatment ⓘ

85

CVD-free life-expectancy ⓘ

1.9

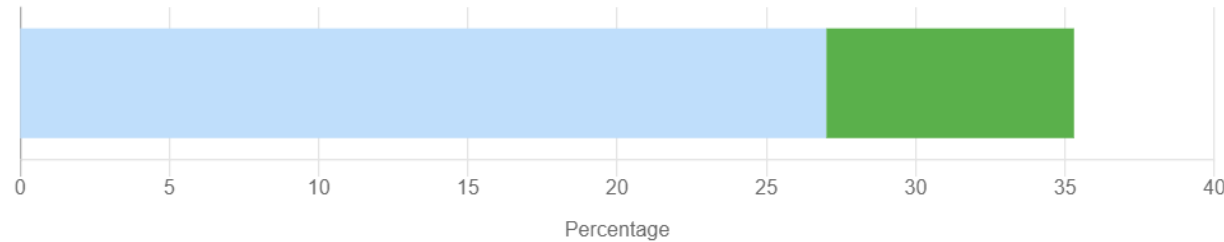
CVD-free years gained ⓘ

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk

Current 10-year risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death



36%

Current risk ⓘ

8.3%

Reduction with treatment ⓘ

12

10-years NNT ⓘ

Traitement

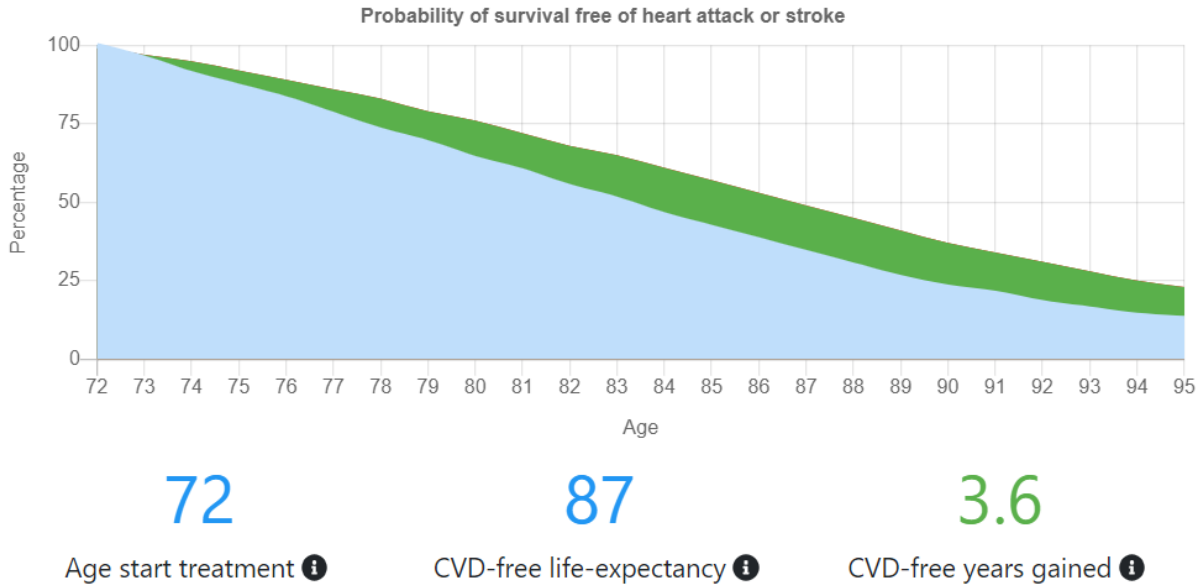
- Statine 40 mg
- Ezetimibe

- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
- Cible d'HbA1c : <7%

CVD-free life-years

10-years risk

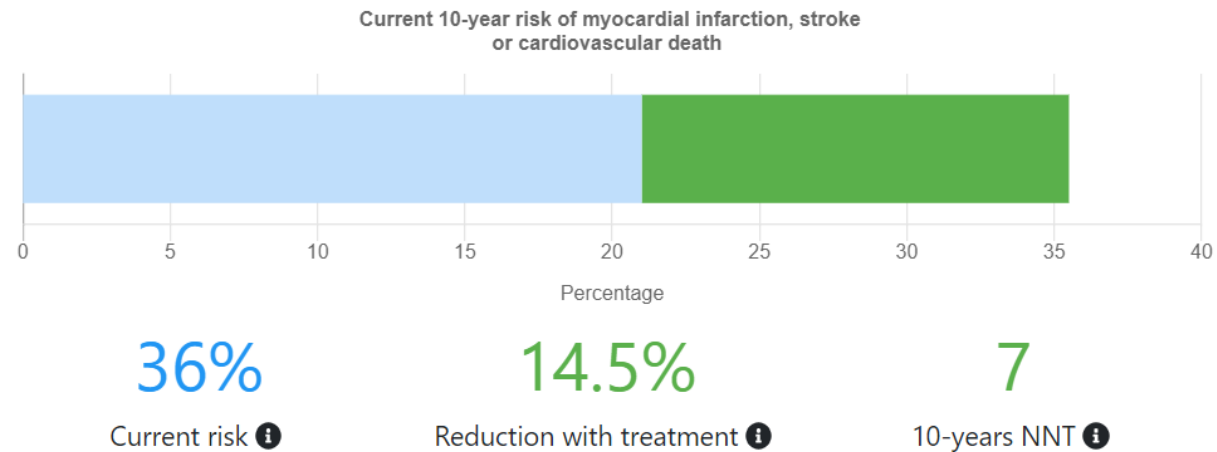
Lifetime risk



CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk



Traitement

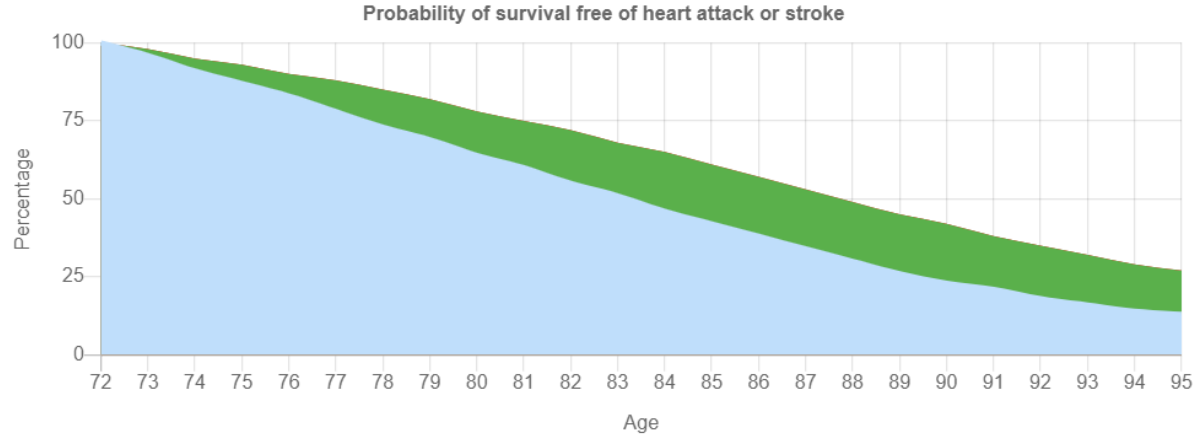
- Statine 40 mg
- Ezetimibe
- Inhibiteur de la PCSK9

- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
- Cible d'HbA1c : <7%

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk



72

Age start treatment ⓘ

88

CVD-free life-expectancy ⓘ

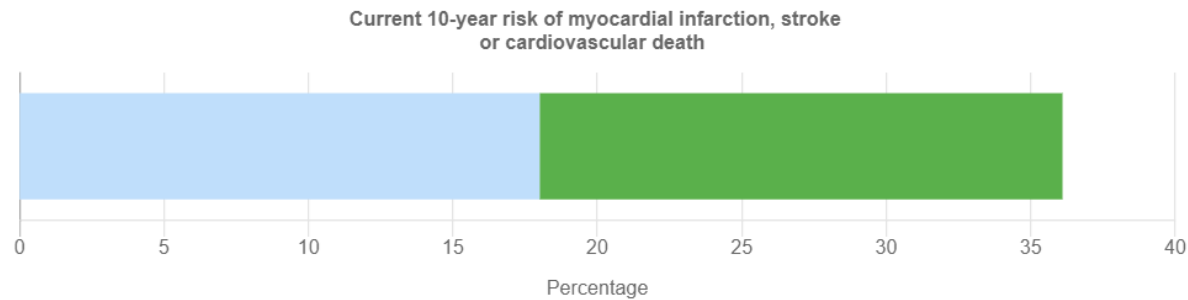
4.7

CVD-free years gained ⓘ

CVD-free life-years

10-years risk

Lifetime risk



36%

Current risk ⓘ

18.1%

Reduction with treatment ⓘ

6

10-years NNT ⓘ

Traitement

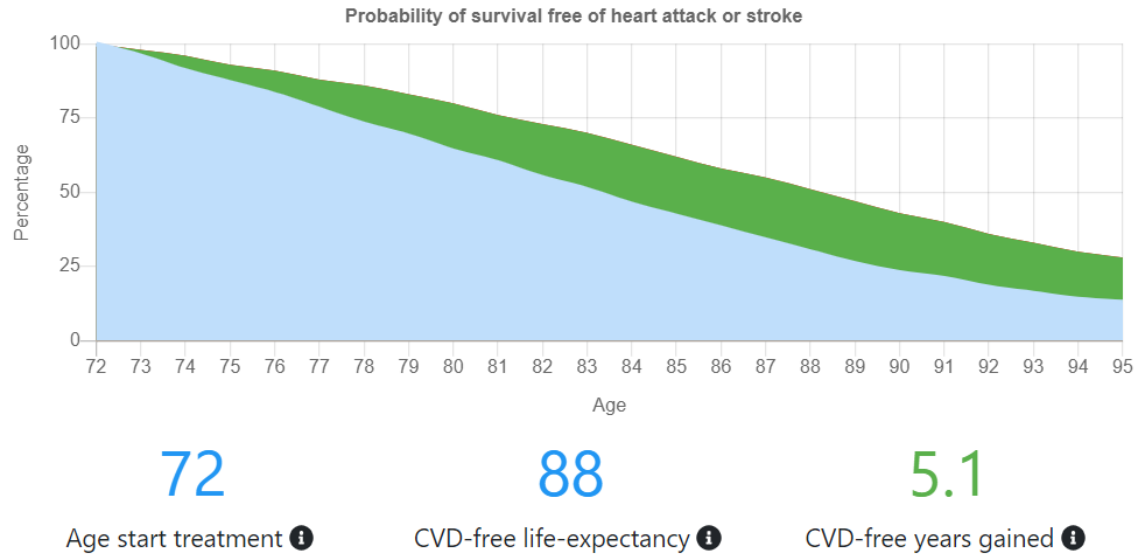
- Statine 40 mg
- Ezetimibe
- Inhibiteur de la PCSK9
- Antiagrégant plaquettaire

- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
- Cible d'HbA1c : <7%

CVD-free life-years

10-years risk

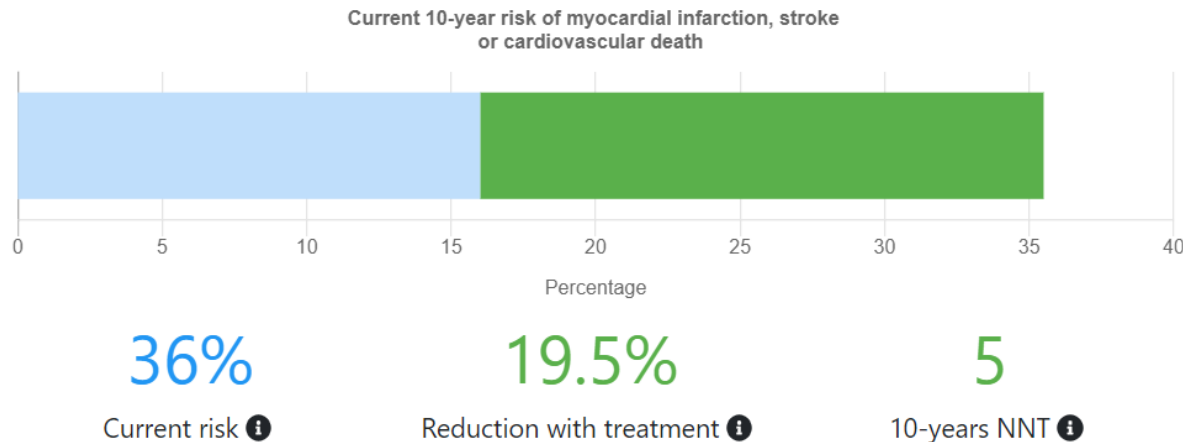
Lifetime risk



CVD-free life-years

10-years risk

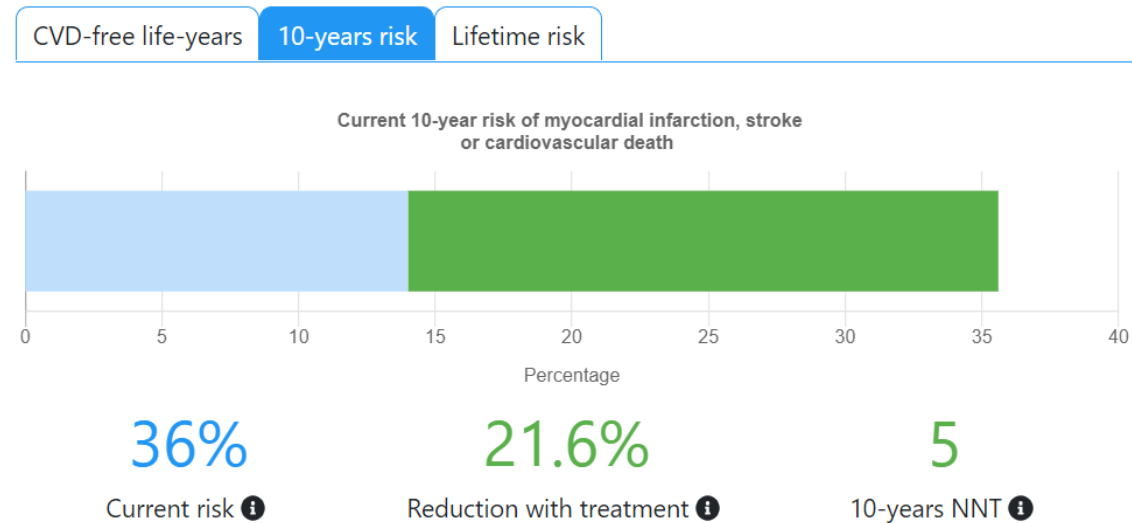
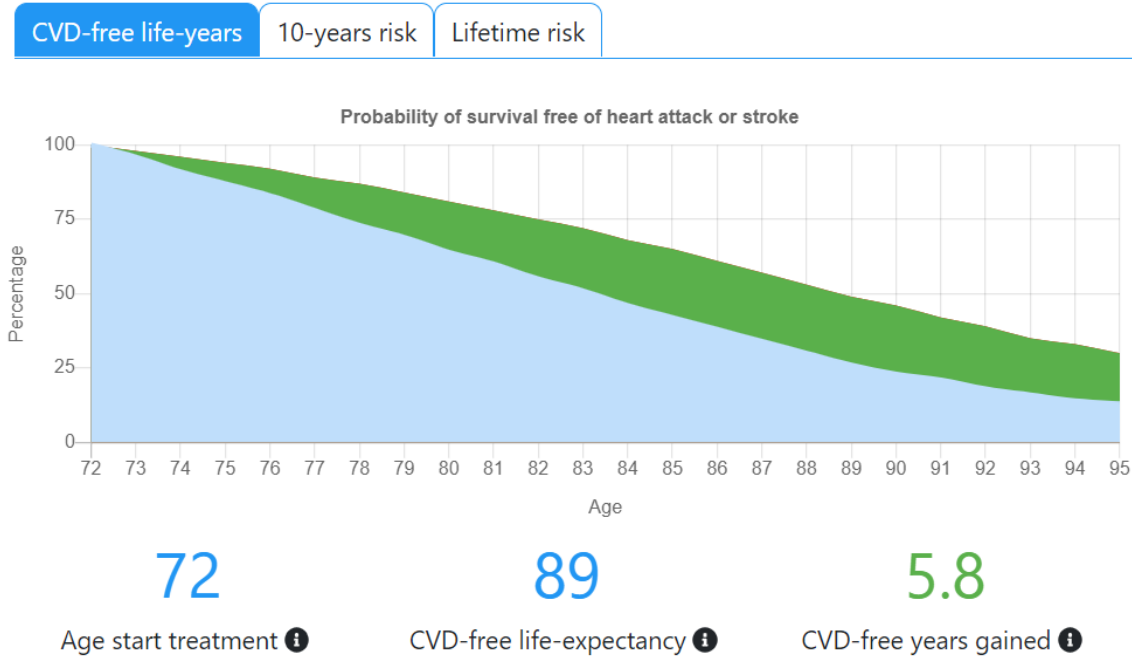
Lifetime risk



Traitement

- Statine 40 mg
 - Ezetimibe
 - Inhibiteur de la PCSK9
 - Antiagrégant plaquettaire
 - GLP-1 RA
-
- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
 - Cible d'HbA1c : <7%

Limite : effet classe qui ne tient pas compte de l'effet de chaque molécule sur la réduction du risque de MACE



Traitement

- Statine 40 mg
- Ezetimibe
- Inhibiteur de la PCSK9
- Antiagrégant plaquettaire
- GLP-1 RA
- iSGLT2
- Cible de pression artérielle systolique : <130 mmHg
- Cible d'HbA1c : <7%

Limite : effet classe qui ne tient pas compte de l'effet de chaque molécule sur la réduction du risque de MACE